

## 論文審査の結果の要旨

### Two-hour post-load plasma glucose levels are associated with carotid intima-media thickness in subjects with normal glucose tolerance

正常耐糖能者において負荷後 2 時間血糖値は頸動脈内膜中膜複合体肥厚度に関連する

日本医科大学大学院医学研究科 環境医学分野

大学院生 加藤 活人

Diabetic Medicine 第 31 巻 第 1 号 掲載

糖尿病およびその前段階である空腹時血糖異常や耐糖能障害は、冠動脈疾患や脳卒中などの動脈硬化性心血管疾患の危険因子である。加えて負荷後 2 時間血糖が正常高値であっても心血管疾患リスクは上昇すると報告されている。故に耐糖能が基準内であっても負荷後血糖の上昇は心血管疾患のリスクを増加させる可能性がある。本件申請者は、日本人の正常耐糖能者において、早期の動脈硬化指標である頸動脈内膜中膜複合体肥厚度 (carotid intima-media thickness: cIMT 値) 最大値と負荷後血糖を含む血糖関連指標との関連を、断面調査で検討した。

対象者は群馬県内の 1 病院で 2004 年から 2010 年に人間ドックを受診した正常耐糖能者とした。75g ブドウ糖負荷試験と頸動脈超音波検査をともに測定した 663 人 (男性 565 人、平均  $47 \pm 9$  歳) を選択し、cIMT 値と空腹時血糖、ブドウ糖負荷試験における 1 および 2 時間後血糖、HbA1c との関連を調べた。

対象者の背景として Body Mass Index、血圧、および脂質諸指標の代表値は正常範囲内であった。血糖指標各 3 分位で cIMT 値を比較すると、負荷後 1、2 時間値血糖、HbA1c の各 3 分位が上昇するに従い、cIMT は増加した。一方、空腹時血糖 3 分位間では cIMT 値に有意差を認めなかった。

cIMT 値と負荷後 1、2 時間血糖、および HbA1c との間には有意な正相関を認めたが、空腹時血糖との間にそれを認めなかった。また、cIMT 値は年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、高血圧の有無、LDL コレステロール、HDL コレステロール、中性脂肪、脂質異常症の有無、推定糸球体濾過量、慢性腎臓病の有無、C 反応性蛋白と有意な相関を示した。

cIMT を予測する多重回帰分析では、年齢、男性、高血圧、脂質異常症、現在の喫煙に加え、負荷後 2 時間血糖が有意な独立因子であったが ( $\beta = 0.09$ ,  $p = 0.012$ )、他の血糖指標 (空腹時血糖、負荷後 1 時間血糖および HbA1c) は選択されなかった。さらに、高血圧の有無と負荷後 2 時間血糖三分位で 6 群に分類すると、高血圧を有する負荷後 2 時間血糖三分位最高位群の cIMT 値 [ $0.70$  (95%CI  $0.64-0.76$ ) mm] は高血圧を有さない負荷後 2 時間血糖三分位最低位群の cIMT 値 [ $0.60$  (95%CI  $0.58-0.63$ ) mm,  $p = 0.037$ ] と比較して、潜在的交絡因子補正後も有意に高値であった。

日本人正常耐糖能者では、関連諸変数を調整後、負荷後 2 時間血糖値と cIMT の間に有意な正の関連性を認めた。一方、空腹時血糖、負荷後 1 時間血糖、HbA1c との間には明瞭な関連性を見いだせなかった。加えて、2 時間血糖高値と高血圧の合併が、cIMT 肥厚に有意に寄与していることが示された。

2 次審査では、1) cIMT 平均値やブランク指標の適用、2) 負荷後 1 時間血糖値が選択されなかったことの意味、3) カイロミクロン、VLDL、レムナントなども含めた指標としての non-HDL 値の適用、4) 血清インスリン値測定の意義について質疑がなされ、それぞれ適切な回答を得た。

本論文は、正常耐糖能者における負荷後 2 時間血糖値と頸動脈内膜中膜複合体肥厚度との関係を定量的に明らかにした論文であり、そこに高血圧病態が寄与する可能性を示唆する内容も含まれている。メタボリックシンドロームの構成要素である糖代謝異常や血圧上昇と早期動脈硬化指標の関連性についての、質の高い論文であると思われる。よって学位論文として十分価値のあるものと認定した。